

本文引用: 虞玲玲, 董科, 卢威, 段张慧, 黄小平, 邹龙. 芪七醒脑片制备工艺的优化[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(3): 450-456.

芪七醒脑片制备工艺的优化

虞玲玲, 董科, 卢威, 段张慧, 黄小平, 邹龙*
湖南中医药大学, 湖南长沙 410208

[摘要] **目的** 优化芪七醒脑片制备工艺。**方法** 以冰片:黄芪总苷:三七总皂苷(7.5:10:25)为药粉原料,在单因素实验基础上,以颗粒收率、粒度分布、颗粒休止角、硬度、崩解时限的综合评分为评价指标,采用熵权法结合正交试验优化制备工艺。**结果** 设计片重0.4 g/片,药粉提取物与糊精:乳糖(3:1)混合,采用内加法加入崩解剂CMS-Na(用量5%),黏合剂含0.5% PVP的80%乙醇(用量23%)制备软材,挤压过16目筛,将湿颗粒置于80℃烘箱中,干燥60 min,整粒,加入硬脂酸镁(用量0.3%)混合均匀,压片。颗粒吸湿性高于片剂,临界相对湿度约70%。**结论** 该方法稳定可靠,所制的片剂外观完整光洁,硬度、崩解时限等指标良好,为规模化生产提供理论基础。

[关键词] 芪七醒脑片;片剂;制备工艺;熵权法;正交试验;临界相对湿度

[中图分类号]R283.6

[文献标志码]A

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.03.013

Optimization of preparation technology of Qiqi Xingnao Tablet

TUO Lingling, DONG Ke, LU Wei, DUAN Zhanghui, HUANG Xiaoping, ZOU Long*
Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

[Abstract] **Objective** To optimize the preparation technology of Qiqi Xingnao Tablet. **Methods** With borneol, total astragaloside and total saponins of panax notoginseng (7.5:10:25) as powder material, the preparation technology was optimized by employing entropy weight method combined with orthogonal experiment on the basis of single factor experiment. The comprehensive score of particle yield, particle size distribution, particle restate angle, particle hardness and disintegration time were the evaluation index. **Results** The tablet weight was set as 0.4 g/tablet; powder extract was firstly mixed with dextrin-lactose (3:1) mixture; then disintegrator CMS-NA (5%) was involved by internal addition method; 0.5% PVP 80% ethanol (23%) was set as the adhesive to prepare soft material. The preparation was then extruded through a 16-mesh screen; the obtained wet particles were put in an oven at 80℃, dried for 60 min; in turn, whole grains were added with magnesium stearate (0.3%) evenly, and were finally pressed as tablets. The hygroscopicity of granule was higher than that of tablet, and the critical relative humidity was about 70%. **Conclusion** The method is stable and reliable, and the prepared tablets show good appearance and indicators including hardness, disintegration time, which provides a theoretical basis for large-scale production.

[Keywords] Qiqi Xingnao Tablet; tablet; preparation technology; entropy weight method; orthogonal experiment; critical relative humidity

脑梗死(缺血性脑卒中)是临床常见的缺血性脑血管疾病之一,其主要特点为发病率高、病死率高、复发率高、并发症发生率高^[1-3]。芪七醒脑片由冰片、黄芪总苷、三七总皂苷3种主药组成,黄芪、三七二

[收稿日期]2022-12-18

[基金项目]国家自然科学基金项目(81573875);湖南省自然科学基金面上项目(2022JJ30432);湖南省中医药管理局重点项目(E2022001);湖南省教育厅重点项目(19A381)。

[第一作者]虞玲玲,女,硕士研究生,研究方向:中药药剂学研究。

[通信作者]*邹龙,男,博士,硕士研究生导师,教授,E-mail:1042231287@qq.com。

者配伍可阻碍脑缺血氧化应激损伤和炎症反应,调节脑组织能量代谢,加快神经再生,阻碍神经细胞凋亡,通过多环节、多靶点机制发挥增强药效的作用^[4-6]。冰片配伍黄芪总苷和三七总皂苷后可促进药物透过血脑屏障入脑,更快地发挥抗脑缺血的作用^[7]。在前期的实验研究中,对3种药物的不同配伍剂量展开研究,发现冰片:黄芪总苷:三七总皂苷的剂量比为7.5:10:25时,能更好对抗脑缺血再灌注损伤作用,为三者抗脑缺血再灌注损伤的有效配伍剂量^[8]。按处方组成,确立剂型为片剂,开展制备工艺的研究,以颗粒收率、粒度分布、颗粒休止角、硬度、崩解时限的综合评分为评价指标,采用熵权法结合正交试验优化片剂制备工艺。

1 材料

AE224C型分析天平(上海舜宇恒平科学仪器有限公司);WGL-2308型电热鼓风干燥箱(天津市泰斯特仪器有限公司);DTP-6型单冲压片机(中国-上海绿翎机械制造有限公司);YD-4型智能片剂硬度仪(天津创兴电子设备制造有限公司);ZB-2型智能崩解仪(天津创兴电子设备制造有限公司);16、30、40、80目药典筛(长沙市思杨仪器筛厂)。三七总皂苷(西安神农生物科技有限公司;纯度>80%,批号:SN-20220518);左旋龙脑(西安千叶草生物科技有限公司,纯度>80%,批号:Q20220426-001);黄芪总皂苷(西安神农生物科技有限公司,纯度>70%,批号:SN-20220629);糊精、乳糖、可溶性淀粉、微晶纤维素(MCC)、聚维酮K30(PVP-K30)、硬脂酸镁、羧甲基淀粉钠(CMS-Na)、交联聚维酮(PVPP)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、低取代羟丙基纤维素(L-HPC)均为药用级(国药集团化学试剂有限公司)。

2 方法与结果

2.1 观察指标及测定方法

2.1.1 颗粒收率=[(16目~80目筛间颗粒重)/(干膏粉+辅料总重)]×100%

2.1.2 粒度分布=[(20目~40目筛间颗粒重)/(16目~80目筛间颗粒重)]×100%

2.1.3 休止角 采用固定漏斗法。将3只漏斗串联

并固定于水平放置的坐标纸上1 cm处(H),将颗粒沿漏斗壁倒入最上面的漏斗中,直至坐标纸上形成的颗粒圆锥体尖端接触到漏斗口为止,由坐标纸测出圆锥底部的直径(2R),测定休止角 α ($\tan\alpha=H/R$)。

2.1.4 硬度 采用片剂硬度仪测定硬度。

2.1.5 崩解时限 照崩解时限检查法(通则0921)检查。

2.1.6 熵权法 熵权法根据各项指标观测值所提供信息量的大小来确定指标权重。对于某项指标,可以用熵值来判断其离散程度,其信息熵值越小,指标的离散程度越大,该指标对综合评价的影响(即权重)就越大,反之,权重越小。因此,可利用信息熵工具,计算各个指标的权重,为多指标综合评价提供依据,本实验采用MetaDecision EvaGear软件进行熵权法计算^[9-10]。

上述5个评价指标的信息熵 H_j 及权重系数 W_j 可采用EvaGear 1.1.6820软件计算,具体步骤如下:

2.1.6.1 将原始数据转化为0~100的标准化数值对于越大越优的指标, $S_{ij}=[(X_{ij}-X_{min})/(X_{max}-X_{min})] \times 100$;对于越小越优的指标, $S_{ij}=[(X_{max}-X_{ij})/(X_{max}-X_{min})] \times 100$ (上述粒度分布以30%为中间值,硬度5 kg为中间值,取实际值与中间值之差的绝对值作为 X)^[11],其中 S_{ij} 为第 i 次试验第 j 个指标值。

2.1.6.2 各指标信息熵值(H_j)计算 $F_{ij}=S_{ij}/\sum_{i=1}^n S_{ij}$, $H_j=-K \sum_{i=1}^n f_{ij} \ln f_{ij}$, $k=1/\ln n$ 。

2.1.6.3 各指标权重(W_j)计算 $W_j=(1-H_j)/(1-\sum_{i=1}^m H_j)$

2.1.6.4 综合评分计算 $Y_j=\sum_{i=1}^m S_{ij} \times W_j$

2.1.7 吸湿率 吸湿率=(颗粒吸湿后质量-颗粒吸湿前质量)/吸湿前质量×100%

2.2 成型工艺优化

2.2.1 填充剂种类 取干膏粉17 g(冰片:黄芪总苷:三七总皂苷质量比例为7.5:10:25),平行4组,分别与微晶纤维素、可溶性淀粉、乳糖、糊精(用量均为13.08 g)进行对比,再加入5% CMS-Na崩解剂,喷洒适量含1.5% PVP的80%乙醇为黏合剂软材,挤

压通过 16 目筛,80 ℃下干燥 1 h,整粒,观察软材性状、过筛情况,再加 1%硬脂酸镁混匀后压片,在制粒和压片过程中,测定颗粒收率、粒度分布、颗粒休止角、硬度与崩解时限。结果见表 1。由此可知,糊精和乳糖各项指标较佳,考虑将糊精和乳糖混合使用。

2.2.2 复合填充剂 将“2.2.1”项中两种最佳填充剂糊精:乳糖以不同比例配伍分别进行考察。同法制粒、压片,结果见表 2。由此可知,糊精:乳糖为 3:1 时,综合评分最高,因此选取辅料糊精和乳糖比例为 3:1 混合使用。

2.2.3 润湿剂浓度 取干膏粉 17 g,与糊精和乳糖(3:1)混合均匀,再加入 5% CMS-Na,分别用 60%、70%、80%、90%含 1.5% PVP 乙醇为黏合剂制软材,

同法制粒、压片,结果见表 3。由此可知,80%乙醇综合评分最高,因此润湿剂的乙醇浓度确定为 80%。

2.2.4 黏合剂浓度 取干膏粉 17 g,与糊精和乳糖(3:1)混合均匀,再加入 5% CMS-Na,分别用不同浓度 PVP 的 80%乙醇为黏合剂制软材,同法制粒、压片,结果见表 4。由此可知,0.5%聚维酮 PVP 的 80%乙醇评分最高,因此,黏合剂 PVP 的浓度确定为 0.5%。

2.2.5 黏合剂用量 取干膏粉 17 g,与糊精和乳糖(3:1)混合均匀,再加入 5% CMS-Na,分别加入 18%、23%、28%、32%含 0.5% PVP 的 80%乙醇制软材,同法制粒、压片,结果见表 5。由此可知,用量 23%评分最高,因此,黏合剂的用量为 23%。

2.2.6 崩解剂种类 取干膏粉 17 g,与糊精和乳糖(3:1)混合均匀,平行 3 组,分别加入 5% PVPP、5%

表 1 填充剂种类筛选结果

填充剂种类	颗粒收率/%	粒度分布/%	休止角/(°)	硬度/kg	崩解时限/min	综合评分
可溶性淀粉	60.79	20.24	20.61	1.93	19.39	0.29
糊精	58.36	28.90	18.04	4.03	22.30	0.63
乳糖	65.97	22.73	18.25	3.96	21.30	0.71
微晶纤维素	62.97	24.90	19.23	3.47	23.34	0.43

表 2 复合填充剂筛选结果

填充剂比例	颗粒收率/%	粒度分布/%	休止角/(°)	硬度/kg	崩解时限/min	综合评分
1:1	62.46	27.56	18.94	3.90	25.04	0.57
3:1	64.40	33.51	17.88	3.76	21.03	0.81
5:1	62.01	28.06	17.68	3.67	23.15	0.72
1:3	57.97	34.94	18.35	3.20	22.25	0.41
1:5	55.44	38.39	18.35	3.93	22.50	0.37
糊精	58.36	28.90	19.75	4.03	22.30	0.59
乳糖	65.97	22.73	18.25	3.96	21.30	0.72

表 3 润湿剂浓度筛选结果

润湿剂浓度	颗粒收率/%	粒度分布/%	休止角/(°)	硬度/kg	崩解时限/min	综合评分
50%	61.40	24.79	18.15	3.55	22.22	0.39
70%	67.04	34.99	17.35	3.99	26.01	0.63
80%	64.40	33.51	17.88	3.76	21.03	0.64
90%	53.94	43.93	17.77	4.37	24.34	0.42

表 4 黏合剂浓度筛选结果

黏合剂浓度	颗粒收率/%	粒度分布/%	休止角/(°)	硬度/kg	崩解时限/min	综合评分
80%	52.24	32.77	18.06	4.50	23.04	0.46
0.5% PVP	68.27	31.28	17.19	4.11	24.46	0.77
1% PVP	67.27	36.18	17.52	3.28	24.54	0.37
1.5% PVP	64.40	33.51	17.88	3.76	21.03	0.57
3% PVP	70.46	32.88	17.52	4.19	26.42	0.58

表5 黏合剂用量筛选结果

黏合剂用量	颗粒收率/%	粒度分布/%	休止角/(°)	硬度/kg	崩解时限/min	综合评分
18%	55.64	27.65	18.83	3.87	23.10	0.39
23%	62.47	32.54	17.28	4.50	22.30	0.94
28%	65.65	33.58	18.35	4.11	25.10	0.52
32%	64.38	35.91	19.21	4.32	26.24	0.28

L-PHC、5% CMS-Na 崩解剂,再加入含0.5% PVP 80%乙醇制软材(约23%),同法制粒、压片。考察不同崩解剂对颗粒休止角、硬度、崩解时限的影响,结果见表6。由此可知,不同种类崩解剂对休止角、硬度无明显影响,但 CMS-Na 比其余两种崩解剂的崩解效果明显,故选用 CMS-Na 作为崩解剂。

表6 崩解剂种类筛选结果

崩解剂种类	休止角/(°)	硬度/kg	崩解时限/min
5%PVPP	17.87	3.70	26.07
5%L-PHC	17.46	3.30	27.31
5%CMS-Na	17.88	3.90	22.00

2.2.7 正交试验 在单因素实验基础上,选择糊精和乳糖3:1作为填充剂,黏合剂体积分数、黏合剂浓度、润湿剂浓度作为影响因素,每个因素选择3个水平,采用正交试验,以综合评分作为考察指标,各因素水平见表7,正交试验设计安排表及结果见表8,正交试验极差分析表见表9,正交试验极差分析表见表10。

由方差分析可知,黏合剂体积分数、黏合剂浓度、润湿剂浓度对粒度分布、休止角、硬度、崩解时间影响不显著($P>0.05$);由极差分析可知,颗粒收率影响因素 $A>B>C$,粒度分布影响因素 $C>B>A$,休止角影响因素 $C>A>B$,硬度影响因素 $A>C>B$,崩解时限影响因素 $B>C>A$ 。从综合评分来看,影响因素 $A>C>$

表7 正交试验各因素水平

水平	因素		
	A 黏合剂体积分数/%	B 黏合剂浓度/%	C 润湿剂浓度/%
1	18	0.5	60
2	23	1.0	70
3	28	1.5	80

B,由综合评分可知,最优方案为 $A_2B_1C_2$,即含0.5% PVP 70%乙醇制粒,用量为23%,综合评分最高,但在实际制软材过程中,70%乙醇有轻微结块现象,而用80%乙醇则无结块现象,故选用0.5% PVP 80%乙醇制粒,用量为23%,同法制粒、压片。

2.2.8 崩解剂加入方式 取干膏粉17g,与糊精和乳糖(3:1)混合均匀,平行3组,分别考察崩解剂 CMS-Na 外加法、内外加法(内加3份,外加1份)、内加法,再加入含0.5% PVP 80%乙醇制软材(约23%),同法制粒、压片。考察其加入方式的影响,结果见表11。由此可知,加入方式对休止角、硬度均无明显影响,内加法和内外加法的崩解时间较短,为方便操作,选择内加法作为加入方式。

2.2.9 润滑剂用量 硬脂酸镁具有润滑、助流等功效,性能优良,是常用的润滑剂,用量一般为0.3%~1%。取干膏粉17g,与糊精和乳糖(3:1)混合均匀,加入5%硬脂酸镁,平行3组,再加入含0.5% PVP 80%乙醇制软材(约23%),同法制粒,再分别加入0.3%、0.6%、1%的硬脂酸镁混合均匀,压片。考察硬

表8 正交试验结果

试验号	因素				评价指标					
	A	B	C	D(空白)	颗粒收率/%	粒度分布/%	休止角/(°)	硬度/kg	崩解时限/min	综合评分
1	1	1	1	1	50.08	41.82	18.55	3.64	22.58	0.27
2	1	2	2	2	54.12	26.28	18.07	3.30	23.22	0.43
3	1	3	3	3	52.74	30.05	18.61	3.98	24.25	0.50
4	2	1	2	3	59.83	26.55	17.21	4.52	22.59	0.81
5	2	2	3	1	58.16	36.41	17.84	4.34	26.47	0.51
6	2	3	1	2	60.63	30.13	18.15	3.70	23.51	0.63
7	3	1	3	2	67.66	36.55	17.96	4.12	23.03	0.73
8	3	2	1	3	68.87	38.39	18.25	4.27	23.31	0.71
9	3	3	2	1	65.31	28.94	15.25	4.40	24.54	0.66

表9 极差分析表

分析指标	项目	A	B	C	D(空白)
颗粒收率/%	K1	156.94	177.57	179.58	173.55
	K2	178.62	181.15	178.56	182.41
	K3	201.84	178.68	179.26	181.44
	R	14.97	1.19	0.34	2.95
	最佳水平	3	2	1	2
粒度分布/%	K1	98.15	104.92	110.34	107.17
	K2	93.09	101.08	103.01	92.96
	K3	103.88	89.12	81.77	94.99
	R	3.60	5.27	9.52	4.74
	最佳水平	3	1	1	1
休止角/(°)	K1	55.23	53.72	54.95	51.64
	K2	53.20	54.16	54.41	54.18
	K3	51.46	52.01	50.53	54.07
	R	1.26	0.72	1.47	0.85
	最佳水平	1	2	1	2
硬度/kg	K1	10.92	12.28	11.61	12.38
	K2	12.56	11.91	12.44	11.12
	K3	12.79	12.08	12.22	12.77
	R	0.62	0.12	0.28	0.55
	最佳水平	3	1	2	3
崩解时限/min	K1	70.05	68.20	69.40	73.59
	K2	72.57	73.00	73.75	69.76
	K3	70.88	72.30	70.35	70.15
	R	0.84	1.60	1.45	1.28
	最佳水平	2	2	2	1
综合评分	K1	1.19	1.81	1.61	1.44
	K2	1.95	1.64	1.73	1.78
	K3	2.09	1.79	1.90	2.01
	R	0.30	0.06	0.10	0.19
	最佳水平	3	1	3	3

表10 方差分析表

方差来源	离差平方和	自由度	方差	F值	P值
因素A	0.16	2	0.08	2.80	0.26
因素B	0.01	2	0.01	0.11	0.91
因素C	0.01	2	0.01	0.25	0.80
误差	0.06	2	0.03		

表11 崩解剂加入方式筛选结果

加入方式	休止角/(°)	硬度/kg	崩解时限/min
内加法	17.88	3.90	21.03
外加法	18.56	3.60	26.31
内外加法	17.97	3.80	22.00

脂酸镁不同用量对制备工艺的影响,结果见表12。由此可知,不同用量的硬脂酸镁对休止角、硬度、崩解时限无明显影响,为节约成本,硬脂酸镁用量为0.3%。

2.2.10 验证实验 将最佳成型工艺结果进行验证实验,结果见表13。由表分析结果可知,根据以上工艺参数压制出来的片剂各项指标均符合要求,说明该方法可靠,稳定可行。

2.3 颗粒、片剂的吸湿性考察

2.3.1 吸湿率的测定 将干燥恒重的称量瓶放置在25℃的干燥器中饱和24h(相对湿度为75%),再取约0.5g颗粒与片剂平铺在称量瓶中,各平行3份,分别于0、2、4、8、12、24、36、48、60、72、84、96、108、120、132、144h及156h称量,记录数据,计算吸湿百分率。结果见图1。

由时间-吸湿百分率曲线图,可知颗粒的吸湿速率明显高于片剂,颗粒剂在120h就达到吸湿平衡,而片剂在100h已经达到吸湿平衡,且颗粒的最

表 12 润滑剂用量

润滑剂用量	休止角/(°)	硬度/kg	崩解时限/min
0.3	17.69	4.41	22.40
0.6	18.25	4.08	24.00
1	17.97	3.78	22.32

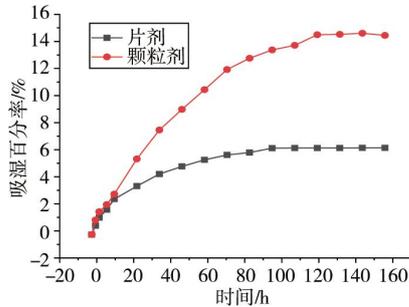


图 1 时间-吸湿百分率曲线图

大吸湿百分率明显大于片剂的最大吸湿百分率,说明片剂的吸湿性高于颗粒剂。

2.3.2 吸湿数据拟合 用 Origin 2018 软件选择常见的双指数、扩散方程(Higuchi)、对数方程(Logarithmic)、零级过程模型对颗粒剂进行吸湿动力学曲线非线性拟合^[12-14]。结果见表 14。当 R^2 越大, RSS 值越小,则该数学模型对实验数据拟合度越好^[15],因此,双指数模型拟合程度最高。再按双指数模型进行拟合,得到颗粒剂的拟合方程为 $Y=15.939 28-7.861 91e^{-X/55.080 02}-7.911 45e^{-X/55.052 72}$, K_1 代表表面吸湿速率常数即 $1/t_1$, K_2 代表扩散速率常数即 $1/t_2$,吸湿动力学主要是经过水分吸附、溶解、扩散 3 个步骤^[16],在颗粒吸湿方程中, $K_1 > K_2$,表明说明颗粒表面水分吸附和溶解较快,水分扩散是颗粒吸湿动力学过程的限速步骤^[17]。

表 13 验证实验

组次	颗粒收率/%	粒度分布/%	休止角/(°)	硬度/kg	崩解时限/min
1	63.92	27.55	17.11	4.39	22.11
2	66.47	27.54	17.42	4.32	22.30
3	65.65	28.20	17.53	4.44	21.54
平均值	65.35	27.76	17.35	4.38	21.98
RSD%	1.99	1.36	1.26	1.38	1.80

表 14 吸湿数据拟合结果

模型	双指数	零级过程	扩散方程	对数方程
方程	$Y=Y_0+A_1e^{-X/t_1}+A_2e^{-X/t_2}$	$Y=Y_0+Kx$	$Y=Kt^{1/2}$	$F=a+b\ln(t)$
R^2	0.997 4	0.892 9	0.967 1	0.939 2
RSS	1.245 8	52.031 6	12.513 9	1.745 1

2.3.3 颗粒临界相对湿度测定 在已恒重的称量瓶底部放入厚约 2 mm 的颗粒,平行 21 份,开盖放入不同相对湿度下的干燥器中,每个湿度环境下各平行 3 份,于 25 °C 恒温培养箱中放置 7 d,再精密称定,计算吸湿百分率,并以吸湿百分率对相对湿度作图,结果见图 2。相对湿度-吸湿百分率曲线图中两条切线的交点处即临界相对湿度,约为 70%,故在制粒与压片过程中应控制相对湿度在 70% 以下,避免颗粒吸湿而影响片剂质量。

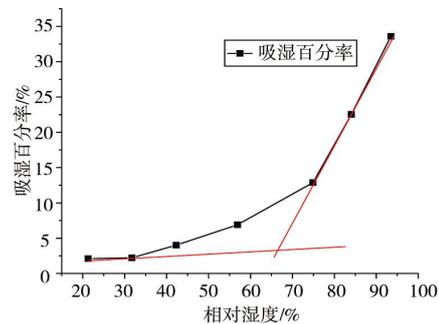


图 2 相对湿度-吸湿百分率曲线图

3 讨论

前期基于缺血性脑卒中的基本病理机制和中医药防治的认识^[18-19],对黄芪总苷、三七总皂苷和冰片配伍抗缺血性脑卒中的作用进行了系统的研究。本研究主要是开展益气活血组方中药片剂制备工艺的研究,确定工艺参数。处方中主药成分比例为冰片:黄芪总苷:三七总皂苷为 7.5:10:25,主药每日服药量为 850 mg,设计片重 0.4 g/片,则主药和辅料的比例为 17:15。

本实验选择颗粒收率、粒度分布、颗粒休止角等 5 种评价指标,为避免个人主观因素影响实验结果,将其经过处理后进行信息熵赋权,再转化为单度量指标,即为综合评分,有较强的数学理论依据^[20],再采用正交试验优化成型工艺,结果稳定可靠。

羧甲基淀粉钠、交联聚维酮、低取代羟丙基纤维素是最常见的优良崩解剂,本实验发现羧甲基淀粉钠明显优于后两种崩解剂,崩解剂加入方法对崩解效果有一定影响,内加法崩解作用起自颗粒内部,使颗粒全部崩解,内外加法使片剂的崩解既发生在颗粒内部又发生在颗粒之间,这两种加入方式对本片剂的崩解时间、休止角、硬度无明显影响,为方便操作,选用内加法。

颗粒的粒度分布一般为 20%~40%^[21],故以 30% 为中间值;在实际生产过程中,片剂硬度过低在包衣的过程中会出现磨损,过大会影响崩解时间,故硬度在 4~6 kg 为宜,以 5 kg 为中间值。

本研究以冰片、黄芪总苷、三七总皂苷三味主药的基础上,加入辅料种类的比例用量以及润湿剂等进行了正交优化筛选,得到相应的最佳制备工艺,并进行了验证,制成的芪七醒脑片崩解时限、硬度等符合 2020 年版《中华人民共和国药典》要求,为后续药理学研究和中试试验奠定了基础。

参考文献

[1] 韩康怡,杜佳琦,杨燕冰.刺络拔罐联合肌电生物反馈治疗脑梗死恢复期患者临床疗效观察[J].湖北中医药大学学报,2022,24(2): 81-84.

[2] 王陇德,刘建民,杨 弋,等.《中国卒中防治报告 2017》概要[J].中国脑血管病杂志,2018,15(11):611-617.

[3] 王拥军,李子孝,谷鸿秋,等.中国卒中报告 2019(中文版)(1)[J].中国卒中杂志,2020,15(10):1037-1043.

[4] 李静娴,杨筱倩,唐 标,等.黄芪甲苷和三七总皂苷配伍抗大鼠脑缺血再灌注损伤及其药动学的研究[J].中国中药杂志,2017,42(19):3786-3794.

[5] 黄小平,欧阳国,丁 煌,等.黄芪甲苷与三七有效成分配伍对小鼠脑缺血再灌注后神经细胞凋亡和内质网应激的影响[J].

中草药,2015,46(15):2257-2264.

[6] 黄小平,卢金冬,丁 煌,等.黄芪和三七的主要有效成分配伍对脑缺血/再灌注小鼠 NF- κ B 信号通路及炎症因子表达的影响[J].中国药理学通报,2015,31(1):141-146.

[7] 唐 三,丁 煌,杨筱倩,等.冰片配伍黄芪甲苷与三七总皂苷对脑缺血再灌注大鼠血脑屏障转运蛋白的影响[J].中草药,2019,50(18):4389-4397.

[8] 杨筱倩,陈仙蕾,杨仁义,等.冰片配伍黄芪甲苷与三七总皂苷抗脑缺血再灌注损伤有效剂量的研究[J].湖南中医药大学学报,2019,39(4):441-447.

[9] 易丽娟,邹苏兰,柳 兰,等.基于 G1-熵权法和响应面设计优化益气活血方醇提工艺[J].中国中医药信息杂志,2019,26(7):73-78.

[10] 李俊萍,张 爽,王谦博,等.基于 G1-熵权法和正交设计多指标优化刺五加提取工艺[J].中国新药杂志,2019,28(7):871-876.

[11] 周艺林,刘淑兰,夏新华.复方柴金解郁片成型工艺的优化[J].中成药,2021,43(11):3113-3118.

[12] 孙道开,范益芹.不同牛膝浸膏粉体表面特征与吸湿性的关系探索[J].中药材,2018,41(3):677-681.

[13] 朱诗竟,丁青龙,狄留庆,等.不同湿度环境下中药浸膏粉体吸湿动力学模型拟合优选[J].中草药,2013,44(20):2833-2840.

[14] 王雅洁,汤成成,贾艾玲,等.黄芪水提取物吸湿模型的拟合[J].中成药,2017,39(1):65-70.

[15] 刘成梅,周国辉,万 婕,等.大米淀粉解吸等温线与吸附等温线的拟合模型研究[J].食品工业科技,2014,35(10):198-201.

[16] MAUER L J, TAYLOR L S. Deliquescence of pharmaceutical systems[J]. Pharmaceutical Development and Technology, 2010, 15(6): 582-594.

[17] 韩鹏军,薛志峰,张丽娜,等.3 种中药颗粒剂的吸湿性及数学模型拟合[J].天津中医药大学学报,2018,37(4):326-331.

[18] TUO Q Z, ZHANG S T, LEI P. Mechanisms of neuronal cell death in ischemic stroke and their therapeutic implications[J]. Medicinal Research Reviews, 2020, 42(1): 259-305.

[19] 马风伟,邓青芳.缺血性脑卒中病理生理机制及治疗对策研究进展[J].贵州师范大学学报(自然科学版),2022,40(6):116-122.

[20] 刘孝平,刘 路,邹雨珂,等.基于熵权法的响应面优化罗望子果肉活性物质酶法浸提工艺[J].热带作物学报,2020,41(5):1013-1021.

[21] 杨 明.中药药剂学[M].4 版.北京:中国中医药出版社,2016:299.